

ÜBER DIE DARSTELLUNG
VON 2,2'-METHYLENVERKNÜPFTEN
INDOL-, BENZIMIDAZOL- UND
BENZOFURANRINGSYSTEMEN

von
Erich Zirbs
aus Untersteinach/Kulmbach



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÜBER DIE DARSTELLUNG
VON 2,2'-METHYLENVERKNÜPFTEN
INDOL-, BENZIMIDAZOL- UND
BENZOFURANRINGSYSTEMEN

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Erich Zirbs

aus Untersteinach/Kulmbach

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 16.2.1983

Vorsitzender der

Promotionskommission	:	Prof. Dr. Jacobs
Erstberichterstatter	:	Prof. Dr. O. Dann
Zweitberichterstatter	:	Prof. Dr. H. Achenbach

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1980 bis November 1982 im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, danke ich sehr herzlich für seine fördernde Unterstützung bei ihrem Fortgang und das mir stets entgegengebrachte Verständnis und Vertrauen.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
Zusammenfassung.....	1
1. <u>Theoretischer Teil</u>	3
1.1. Ausgangspunkt und Zielsetzung der Arbeit	
Vorkommen und Bedeutung von Proteinasen..	3
2. <u>Chemisch theoretischer Teil</u>	7
2.1. Amidine und Imidazoline.....	7
2.2.a) Versuche zur Herstellung von Bis-	
(6-cyanindol-2-yl)methan.....	7
2.2.b) 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[(2-imidazolin-2-	
y)methyl]indol.....	11
2.3. Versuche zur Darstellung von 1-(6-Cyanindol-	
2-yl)-3-(4-cyan-2-nitrophenyl)propen (1)...	12
2.4. 2-[6-Cyanindol-2-yl)methyl]benzimidazol-	
5-carbonitril (21).....	14
2.5. 2-[(Benzimidazol-2-yl)methyl]benzimidazol-	
5-carboxamidin-trihydrochlorid (24).....	16
2.6. 2-[(1-Benzofuran-2-yl)methyl]benzimidazol-	
5-carboxamidin-dihydrochlorid (25).....	16
2.7. 2-[2-(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol -	
und benzofuran-carbonitrile.....	19
2.8. Ergebnisse der Hemmversuche mit Trypsin....	19
3. <u>Experimenteller Teil</u>	22
Allgemeine Angaben zu präparativen	
Methoden.....	22
Angaben zu Methoden, die der analytischen	
Charakterisierung der Substanzen dienen...	24
2-(4-Cyan-2-nitrophenacetyl)acetessig-	
säureethylester (1)	26
2-(4-Brom-2-nitrophenacetyl)acetessig-	
säureethylester (2).....	27

4-(4-Cyan-2-nitrophenyl)-acetessigsäureethylester (3)...	28
4-(4-Brom-2-nitrophenyl)acetessigsäureethylester (4)....	29
(6-Cyanindol-2-yl)essigsäureethylester (5).....	30
(6-Bromindol-2-yl)essigsäureethylester (6).....	31
(6-Cyanindol-2-yl)essigsäureamid (7).....	32
(6-Cyanindol-2-yl)acetonitril (8).....	32
(6-Bromindol-2-yl)essigsäureamid (9).....	33
(6-Bromindol-2-yl)acetonitril (10).....	34
6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[(2-imidazolin-2-yl)- methyl]indol-dihydrochlorid (11).....	35
[(6-Amidino-indol-2-yl)methyl]carboxamidin- dihydrochlorid (12).....	36
2-(6-Cyanindol-2-yl)ethanol (13).....	37
2-(6-Cyan-indol-2-yl)ethyl-triphenylphosphonium- bromid (14).....	38
2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethanol (15).....	38
2-(4-(Cyan-2-nitrophenyl)ethyl)bromid (16).....	40
2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethyljodid (17).....	41
2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethyl-triphenylphosphonium- jodid (18).....	42
(6-Brom-indol-2-yl)acetethoxyimid-hydrochlorid (19)....	42
2-[(6-Brom-indol-2-yl)methyl]benzimidazol- 5-carbonitril (20).....	43
2-[(6-Cyan-indol-2-yl)methyl]benzimidazol- 5-carbonitril (21).....	44
2-[(Benzimidazol-2-yl)methyl]-benzimidazol- 5-carboxamidin-trihydrochlorid (24).....	45
2-[(Benzimidazol-2-yl)methyl]benzimidazol- 5-carbonitril (23).....	46
2-[(1-Benzofuran-2-yl)methyl]-benzimidazol-5- carboxamidin-dihydrochlorid (25).....	47
(Benzimidazol-2-yl)methyl-triphenylphosphonium- chlorid (26).....	49
2-[2-(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]-1- benzofuran -5- carbonitril (27).....	49

	Seite
2-[2-(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]-1-benzofuran-5-carboxamidin-dihydrochlorid (28).....	50
2-[2-(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carbonitril (29).....	52
2-[(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carboxamidin-dihydrochlorid (30).....	52
3-Acetamino-2-[(benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carbonitril (31).....	54
3-Amino-2-[(benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carbonitril-dihydrochlorid (32).....	55
3-Amino-2-[(benzimidazol-2-yl)-vinyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)-indol-trihydrochlorid (33).....	55
2-[2-(Benzimidazol-2-yl)ethyl]-1-benzofuran-5-carboxamidin-dihydrochlorid (34).....	57
2-[2-(Benzimidazol-2-yl)ethyl]indol-6-carboxamidin-dihydrochlorid (35).....	58
4. <u>Literaturverzeichnis</u>	59

Lebenslauf

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die C - Acylierung von Acetessigsäureethylester mit (4-Cyan-2-nitrophenyl)acetylchlorid, anschließende Esterspaltung und Reduktion lieferte (6-Cyanindol-2-yl)essigsäureethylester (5), der sich sowohl zum (6-Cyanindol-2-yl)ethanol (13) als auch zum (6-Cyanindol-2-yl)acetonitril (8) umsetzen ließ.

Nach dem gleichen Verfahren wurde (6-Bromindol-2-yl)acetonitril (10) hergestellt.

2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)-ethylbromid (16) konnte durch Nitrierung von 2-(4-Cyanphenyl)ethylbromid oder über die Nitrierung von 2-(4-Cyanphenyl)ethanol mit anschließender Umsetzung mit Phosphortribromid dargestellt werden; nach Austausch des Brom in 16 gegen Iod konnte 2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethyl-triphenylphosphoniumiodid (18) erhalten werden. 2-[(6-Cyanindol-2-yl)methyl]benzimidazol-5-carbonitril (21) entstand durch Austausch des Bromids gegen die Nitrilgruppe am durch Reaktion von (6-Bromindol-2-yl)acetethoxyimid (19) mit 3,4-Diamino-benzonitril hergestellten 2-[(6-Bromindol-2-yl)methyl]benzimidazol-5-carbonitril (20).

2-[(Benzimidazol-2-yl)methyl]-benzimidazol-5-carboxamidin (24) und 2-[(1-Benzofuran-2-yl)methyl]-benzimidazol-5-carboxamidin (25) entstanden bei der Umsetzung von (Benzimidazol-2-yl)-acetethoxyimid oder (1-Benzofuran-2-yl)acetethoxyimid mit 3,4-Diaminophenyl-carboxamidin.

Die W i t t i g - Reaktion von (Benzimidazol-2-yl)methyl-triphenylphosphoniumchlorid (26) mit verschiedenen substitu-

ierten Benzofuran- und Indol-2-carbaldehyden lieferte die Verbindungen 27, 29 und 31, welche letztere zur 3-Aminoverbindung 32 entacylierbar war. 36)

1. Theoretischer Teil

1.1. Ausgangspunkt und Zielsetzung der Arbeit Vorkommen und Bedeutung von Proteinasen

Seit es 1946 Kunitz gelang, aus Rinderpankreas den gewebsständigen Trypsin-Inhibitor zu isolieren, wurden aus verschiedensten pflanzlichen und tierischen Geweben eine große Anzahl von Proteinasehemmstoffen isoliert.

Proteolytische Enzyme, in der Mehrzahl Serinproteinasen, spielen eine Rolle bei der Verdauung, der Steuerung der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. Vier der proteolytischen Enzyme der Blutgerinnung sind Serinproteinasen ¹⁾, die Acinarzellen des Pankreas produzieren die Vorstufen von Trypsin, Chymotrypsin und Elastase. Das von F r i t z ²⁾ aus der Acrosomenkappe der Spermatozoen isolierte Acrosin gehört ebenso wie das Enzym Enterokinase und die Kallikreine aus Serum und Harn in diese Proteinaseklasse.

Alle diese Enzyme sind Endopeptidasen und besitzen in ihrem aktiven Zentrum einen reaktiven katalytischen Serinrest. Ein Vergleich von Aminosäuresequenz und Tertiärstruktur der Pankreasenzyme ergibt ein großes Maß an Übereinstimmungen. Gemeinsam sind ihnen und anderen systemspezifischen Proteinasen die vier S - S - Brücken, sie besitzen ein ähnliches Aktivierungspeptid und ein identisches "charge-relay-system" ³⁾. Durch Wechselwirkung mit der Asparaginsäure 102 über das Histi-
din 57 wird der Sauerstoff des Serin 195 nucleophil und zum proteolytischen Angriff befähigt.

Der Asparaginsäure-Rest 189 am Grunde der Spezifitätstasche, die aus drei Kettensegmenten und einer Disulfidbrücke gebildet wird, ist für die Spezifität des Trypsins für Peptide mit den basischen Aminosäuren Lysin und Arginin verantwortlich. (Abb. 1) ³¹⁾

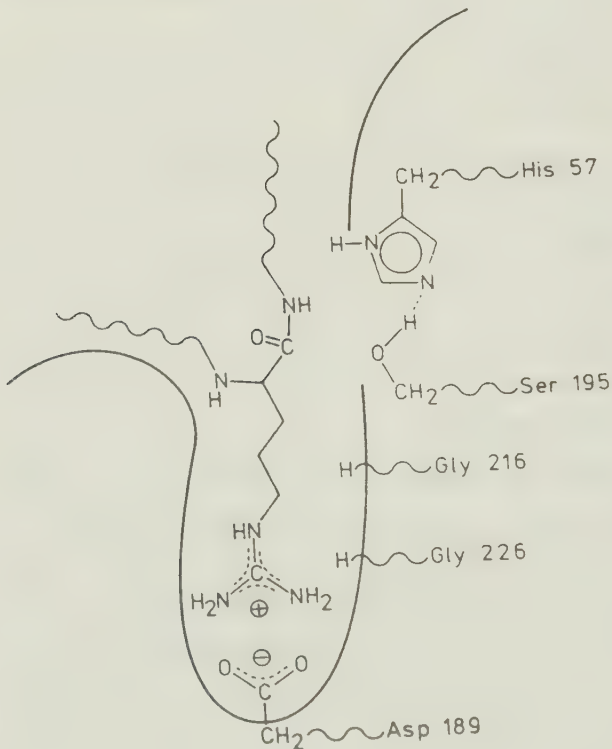


Abbildung 1: Bindungstasche des Trypsins mit eingelagertem Arginin-Substrat

Anders als das Lysin, das über seine endständige, positiv geladene Ammoniumgruppe über ein internes Wassermolekül eine ionische Bindung mit der Asparaginsäure 189 eingeht, dürfte das Benzamidin nach Verdrängung des Wassermoleküls eine direkte Salzbrücke bilden. (Abbildung 2)

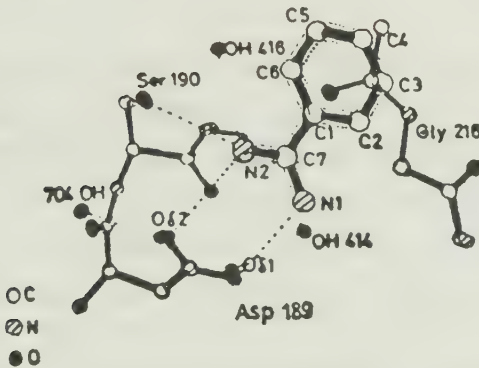


Abbildung 2: Spezifitätstasche im Trypsin, durch Benzamidin inhibiert. Nur wenige der die Tasche bildenden Trypsinreste sind dargestellt. (Aus: Naturwissenschaften 66, 253 (1979))

Die Bindungstasche paßt sich dabei durch leichte Konformationsänderungen an unterschiedlich lange aromatische wie aliphatische Inhibitoren an. ⁴⁾

Biskationische Diamidine, die zur Chemotherapie der Trypanosomiasen entwickelt wurden, wie Stilbamidin^R, Berenil^R oder

Pentamidin^R sind, wie von Geratz ^{5,6)} gezeigt werden konnte, gute kompetitive Hemmstoffe für die Serinproteinasen Trypsin⁶⁾, Kallikrein⁸⁾, Thrombin⁹⁾, Plasmin und Plasminogenaktivator¹⁰⁾, ebenso wie die von Dann und Mitarbeitern ¹¹⁾ dargestellten trypanociden Diamidine.

Hervorragende Hemmwerte erreichte das von H. Löwe als potentes Trypanocid synthetisierte Bis(5-amidino-benzimidazol-2-yl)-methan ¹¹⁾).

Erstes Ziel meiner Arbeit sollte es deshalb sein, das Bis-(6-Amidino-indol-2-yl)methan zu synthetisieren, nachdem bisherige vergleichende Untersuchungen stets leichte Vorteile für die Indol-homologen gebracht hatten.

Nachdem sich dieses erste Ziel nicht verwirklichen ließ, wurde der einseitige Austausch von Benzimidazol gegen Indol angestrebt.

Am Beispiel des Bis-(5-amidino-benzimidazol-2-yl)methan sollte weiter geprüft werden, ob sich die von G. S c h ü r g e r ¹³⁾ beschriebene Erhöhung der Inhibitorwirkung beim Übergang von Diamidinen zum Monoamidin des 2,2'-Imino-bis-benzimidazols auch beim methylenverknüpften Bisbenzimidazol zeigen würde.

Der Einfluß der Brückenlänge zwischen den Ringsystemen sollte durch den Ersatz der Methylenbrücke gegen Vinyl- und Ethylgruppen ermittelt werden.

2. Chemisch theoretischer Teil

2.1. Amidine und Imidazoline

Die Amidino-Verbindungen der vorliegenden Arbeit wurden nach A. P i n n e r ¹⁴⁾ dargestellt.

Zuerst wurden die Nitrile in Gemischen von Chloroform mit Ethanol oder Methanol oder auch nur in reinem Methanol durch Sättigen der Lösung mit trockenem HCl-Gas in die Iminoetherhydrochloride überführt. Diese wurden in mit Ammoniakgas gesättigtem Ethanol zu den entsprechenden Amidinen umgesetzt.

Die Imidazoliny-Verbindungen wurden nach einer Patentvorschrift der Firma Dr. A. WANDER AG ¹⁵⁾ über Thioamide als nicht näher charakterisierte Zwischenstufe dargestellt, welche man durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas in die Lösung des Nitrils in Dimethylformamid und Piperidin erhielt. Diese Thioamide reagierten in der Hitze ebenso wie die entsprechenden Carbonsäureester ¹⁶⁾ mit Ethylendiamin zu den entsprechenden Imidazolinyverbindungen, deren Hydrochloride durch Umsetzung mit 2N HCl erhalten wurden.

2.2. a) Versuche zur Herstellung von Bis-(6-cyanindol-2-yl) methan

(Formelschemen 1 und 2)

Als Ausgangspunkt für die angestrebte Synthese des Bis(6-cyanindol-2-yl)methan war das 3-(6-Cyanindol-2-yl)-1-(4-cyan-2-nitrophenyl)propen gedacht, welches anschließend einem Ringschluß nach C a d o g a n ²⁵⁾ mit Triethyl-

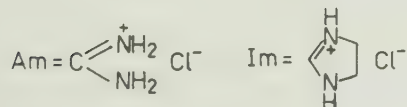
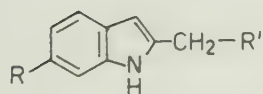
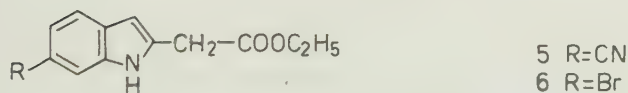
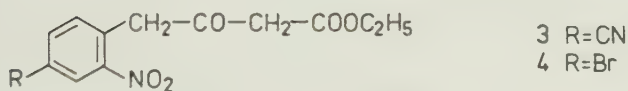
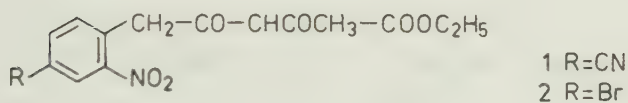
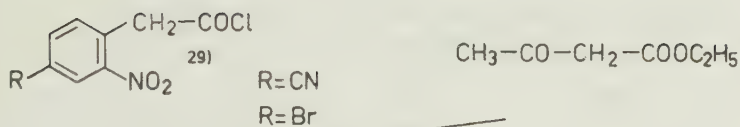
phosphit unterworfen werden sollte. Die Schlüsselverbindung für diesen Syntheseweg stellte der (6-Cyanindol-2-yl)essigsäureethylester dar.

R. G i u l i a n o und M. L. S t e i n ¹⁷⁾ hatten den Indol-2-essigsäureethylester durch Acylierung des Natriumsalzes des Acetessigsäureethylesters mit 2-Nitrophenylacetylchlorid, anschließende Esterspaltung und Reduktion des 4-(2-Nitrophenyl)-acetessigsäureethylesters mit Zink in siedendem Eisessig dargestellt. Diesen Weg konnte ich jedoch erst auf das 4-Cyan-2-nitrophenyl-acetylchlorid übertragen, als ich statt des Natriumsalzes das Magnesiumsalz des Acetessigesters verwendete. Die Esterspaltung und der Ringschluß zum Indol konnten mit ähnlichen Ausbeuten nachvollzogen werden.

Die Reduktion der Estergruppierung zum Alkohol wurde mit Calciumjodid-Natriumborhydrid in trockenem THF durchgeführt. Die "Calciumjodid-Natriumborhydrid-Methode" von J. K o l l o n i t s c h V. G a b e r und O. F u c h s ¹⁸⁾, die P. F l e i s c h m a n n ¹⁹⁾ in der Literatur entdeckt und ausführlich studiert hatte, überzeugt im Gegensatz zu Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel durch ihre hervorragende Selektivität, da die Reduktion zum Alkohol bei vollem Erhalt der Cyan-Gruppierung erfolgt.

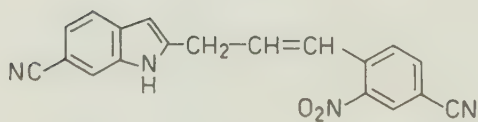
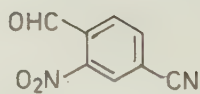
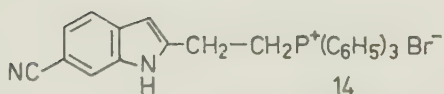
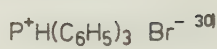
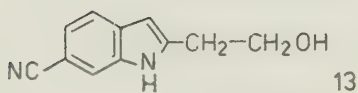
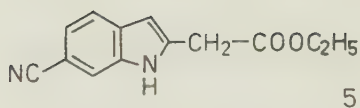
Bei der Überführung des Alkohols in das entsprechende Bromid mit PBr_3 und der anschließenden Umsetzung mit Triphenylphosphin in Dichlormethan nach einer von R. S c h l e e ²⁰⁾ ausgearbeiteten Methode wurden nur schmierige, braune Produkte er-

FORMELSCHEMA 1



	R	R'
7	CN	CONH ₂
8	CN	CN
9	Br	CONH ₂
10	Br	CN
11	Im	Im
12	Am	Am

FORMELSCHEMA 2



halten, die an der Luft sofort zerfließen und im DC uneinheitlich waren. Grund hierfür dürfte die leichte Abspaltbarkeit des Halogens mit Polymerisationsprozessen der entstehenden Styrolverbindungen sein. Die Herstellung des für eine Wittig-Reaktion benötigten Phosphoniumsalzes gelang erst, nachdem nach einer von Pommer gefundenen Methode das 2-(6-Cyanindol-2-yl)ethanol (13) mit Triphenyl-phosphinhydrobromid in trockenem Tetrahydrofuran umgesetzt wurde ²¹⁾. Enttäuschend verlief jedoch auch dann die anschließende Wittig-Reaktion mit 4-Cyan-2-nitrobenzaldehyd, die im DC eine Vielzahl von Flecken zeigte und nur schmierige, rötliche Produkte lieferte, die nicht getrennt werden konnten. Diese Ergebnisse decken sich mit ähnlichen von R. H o l z h e i d ²²⁾ gemachten Erfahrungen bei der versuchten Synthese von 1-(4-Cyan-2-nitrophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propen.

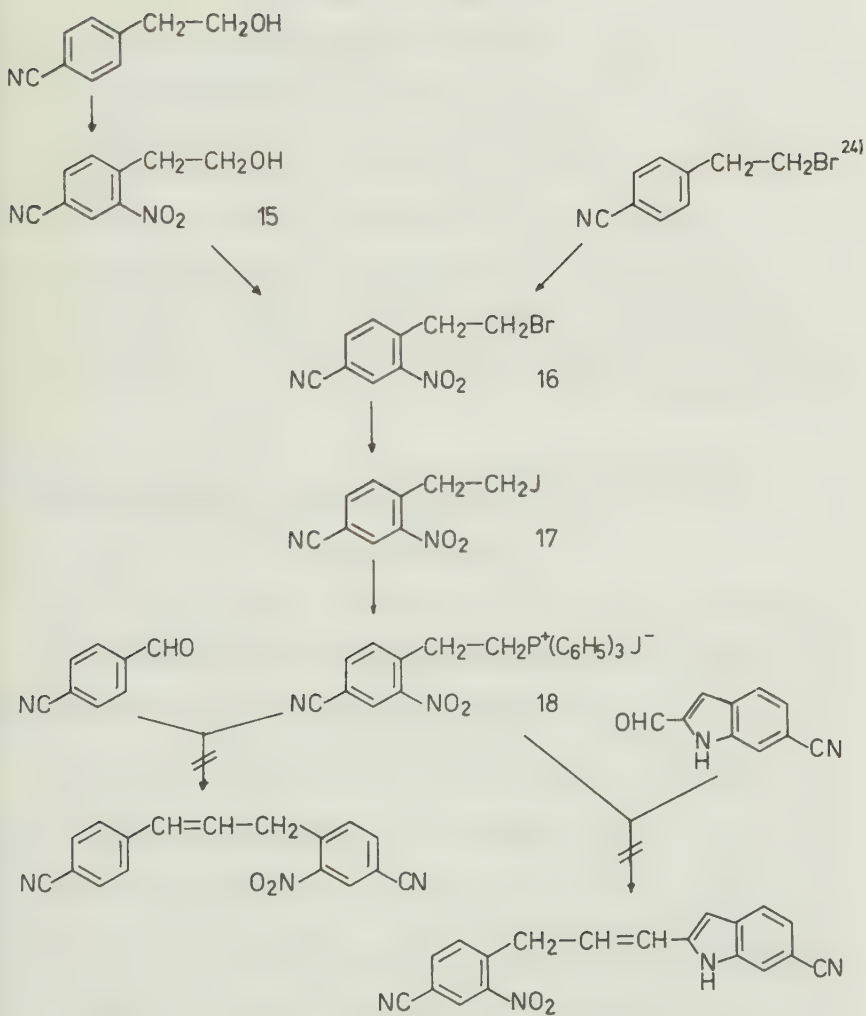
2.2. b) 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-(2-imidazolin-2-ylmethyl)indol

Der (6-Cyanindol-2-yl)essigsäureethylester (3) und das über die Herstellung des Säureamids daraus gewonnene (6-Cyanindol-2-yl)-acetonitril (8) wurden zur Synthese des 6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[(2-imidazolin-2-yl)methyl]indol (11) und der entsprechenden Diamidinoverbindung verwendet (12), die als Homologe des von J. R u f f ²³⁾ synthetisierten 2,6-Indoldiylldicarboxamidins und der entsprechenden Bis-Imidazolinylverbindung aufzufassen sind.

2.3. Versuche zur Darstellung von 1-(6-Cyanindol-2-yl)-3-(4-cyan-2-nitrophenyl)propen (1)

(Formelschema 3)

Um zu klären, welcher Anteil dem Indolringsystem beim Mißlingen der Wittig-Reaktion zuzuschreiben sei, wurde versucht, das Phosphoniumsalz aus dem 1-Brom-2-(4-cyan-2-nitrophenyl)ethan herzustellen. Die Synthese des 1-Brom-2-(4-cyan-2-nitrophenyl)ethans (16) gelang sowohl durch Nitrierung von 2-(4-Cyanphenyl)ethanol und anschließender Bromierung als auch durch direkte Nitrierung des von L. F o r e m a n und S. M. M c E l v a i n ²⁴⁾ hergestellten 1-Brom-2-(4-cyanphenyl)ethans. Die Synthese des 2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethanol (15) bereitete anfangs Schwierigkeiten, da ich versuchte, den (4-Cyan-2-nitrophenyl)essigsäureethylester nach der "Calciumiodid-Natriumborhydrid-Methode" von J. K o l l o n i t s c h ¹⁸⁾ et. al. zum Alkohol zu reduzieren. Es wurden jedoch nur dunkle, zähflüssige Öle erhalten, die auf eine teilweise Reduktion der Nitrogruppe zurückzuführen sind. Die Umsetzung gelang erst, als ich den 4-Cyanphenylessigsäureethylester der oben genannten Reduktion unterzog, den gut zu isolierenden Alkohol mit Pyridin-Acetanhydrid acetylierte und anschließend der Nitrierung unterwarf. Nach dem Abspalten der Schutzgruppe erhielt man das 4-Cyan-2-nitrophenylethanol (15), das nun mit Phosphortribromid in das gewünschte Bromid überführt werden konnte. Eine Umsetzung zum Phosphoniumsalz ließ sich nach erfolglosen Versuchen mit der Bromverbin-



dung durch den Einsatz des durch Finckelstein-Austausch erhaltenen 1-Iod-2-(4-cyan-2-nitrophenyl)ethans (17) herbeiführen. Allerdings verlief die Wittig-Reaktion ähnlich enttäuschend, sowohl bei der Verwendung von (6-Cyanindol-2-yl)carbaldehyd als auch bei der Verwendung von 4-Cyanbenzaldehyd als Carbonyl-Komponente. Freilich wäre bei diesem versuchten Syntheseweg die Doppelbindung für den anschließenden Ringschluß nach C a d o g a n ²⁵⁾ an der "falschen" Stelle gewesen, und es wäre zu prüfen gewesen, ob unter den Reaktionsbedingungen die erhoffte Wanderung der Doppelbindung eingetreten wäre.

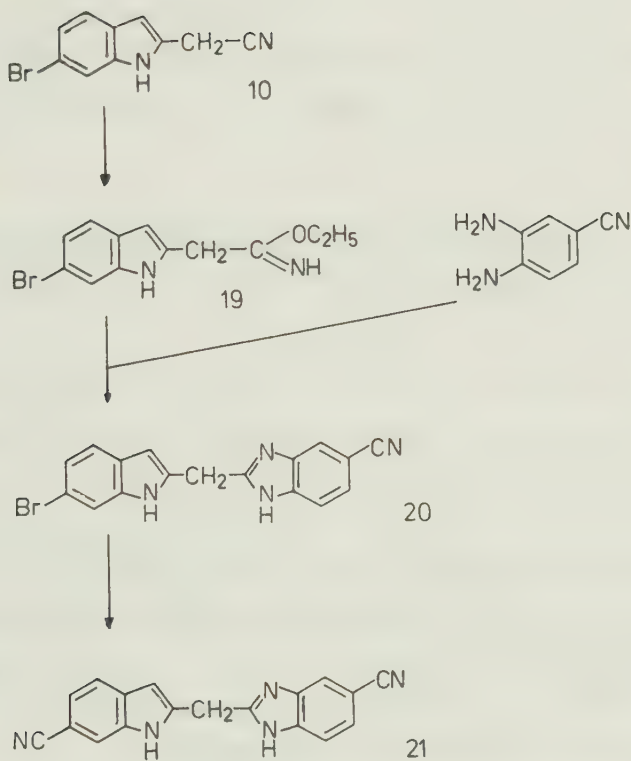
2.4. 2-[6-Cyanindol-2-yl)methyl]benzimidazol-5-carbonitril (21)

(Formelschema 4)

Um dennoch Hinweise auf den Einfluß der Substitution von Benzimidazol-durch Indolringsysteme zu erhalten, wurde der einseitige Austausch durch Indol beim methylenverknüpften Bisbenzimidazol angestrebt.

Der analog zum (6-Cyanindol-2-yl)essigsäureethylester aus 4-Brom-2-nitrophenylessigsäure ³³⁾ hergestellte (6-Bromindol-2-yl) essigsäureethylester (6) wurde mit Ammoniak-gesättigtem Ethanol in das Säureamid (9) überführt und anschließend durch Behandlung mit Phosphoroxidtrichlorid zum Nitril (10) entwässert. Überraschend war dabei die kurze Reaktionszeit bei der Dehydratisierung von nur wenigen Sekunden, wobei sich bei längeren Reaktionszeiten die Ausbeuten erheblich verringerten.

FORMELSCHEMA 4



Das (6-Brom-indol-2-yl)acetonitril wurde in Ether mit der äquimolaren Menge an Ethanol und HCl-Gas zur Bildung des entsprechenden Iminoethers versetzt, welcher direkt mit 3,4-Diamino-benzonitril umgesetzt wurde. Der anschließende Austausch des Bromids in 20 gegen die Nitrilgruppe zu 21 gelang mit Cu(I)CN in Chinolin.

2.5. 2-[(Benzimidazol-2-yl)methyl]benzimidazol-5-carboxamidin-trihydrochlorid (24)

(Formelschema 5)

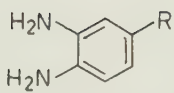
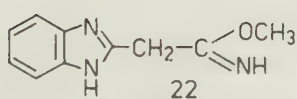
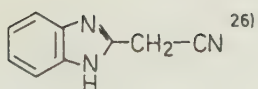
Das Monoamidin zu dem von H. L ö w e ¹¹⁾ hergestellten Bis-(5-amidino-benzimidazol-2-yl)methan ließ sich sowohl durch Kondensation des aus dem von J. B ü c h i , H. Z w i c k y und A. A e b i ²⁶⁾ beschriebenen 2-Cyanmethylbenzimidazol hergestellten Iminoether mit 3,4-Diaminobenzamidin als auch durch Umsetzung des Iminoethers mit 3,4-Diaminobenzonitril analog einer Vorschrift von H. L ö w e ¹¹⁾ zu 23 und erst dann folgender Umwandlung in das 2-[(Benzimidazol-2-yl)methyl]-benzimidazol-5-carboxamidin (24) gewinnen. Dabei zeigte es sich, daß der zweite Weg stets zu reineren Produkten führte.

2.6. 2-[(1-Benzofuran-2-yl)methyl]benzimidazol-5-carboxamidin-dihydrochlorid (25)

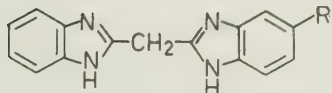
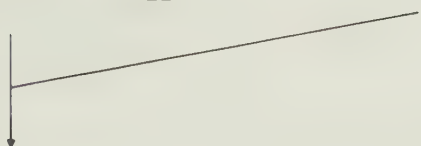
(Formelschema 6)

Das von R. G a e r t n e r ²⁷⁾ synthetisierte 2-Cyanmethyl-

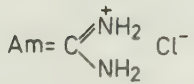
FORMELSCHEMA 5



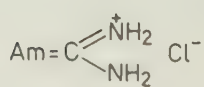
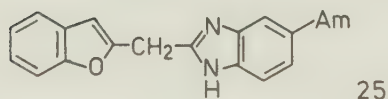
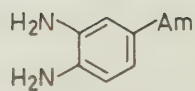
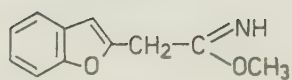
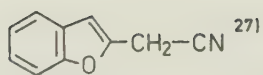
R=CN
R=Am



23 R=CN
24 R=Am



FORMELSCHEMA 6



1-benzofuran wurde zum (1-Benzofuran-2-yl)acetethoxyimid umgesetzt und mit 3,4-Diaminobenzamidin zu 25 kondensiert.

2.7. 2-[2-(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol - und benzofuran-carbonitrile

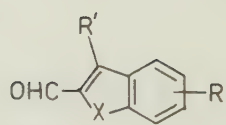
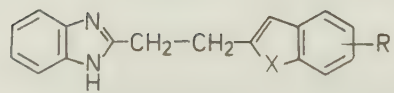
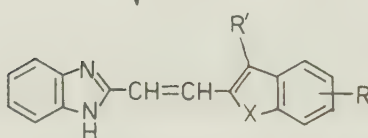
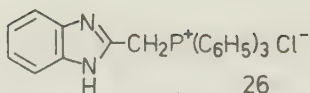
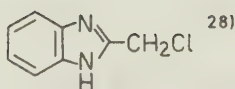
(Formelschema 7)

Für den Einschub einer Vinylbrücke zwischen Benzimidazol- und Indol- oder Benzofuranringsystemen bot sich die Verknüpfung der beiden Heterocyclen durch eine Wittig-Reaktion an. Das von A. B l o o m und A. R. D a y ²⁸⁾ synthetisierte 2-Chlormethylbenzimidazol wurde in trockenem Tetrahydrofuran mit Triphenylphosphin durch 12 stündiges Rückfließen zum Phosphoniumsalz umgesetzt. Die anschließende W i t t i g - Reaktion mit den entsprechenden Carboxaldehyden ergab in guten Ausbeuten die gewünschten Verbindungen 27,29,31. Die Nitrile ließen sich nach Pinner zu den entsprechenden Monoamidinen 28,30 umsetzen.

2.8. Ergebnisse der Hemmversuche mit Trypsin ⁷⁾

Substanz	Formelschema	K_i -Wert Mol $\times 10^{-1}$
Nr.	Nr.	
24	5	1,5 (ID_{50}) $\times 10^{-6}$
25	6	34 $\times 10^{-6}$
28	7	5,3 $\times 10^{-6}$
30	7	0,74 $\times 10^{-6}$
34	7	13 $\times 10^{-6}$
35	7	6,3 $\times 10^{-6}$

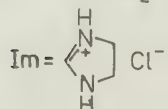
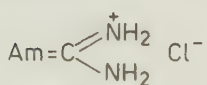
FORMELSCHEMA 7



	X	R	R'
34)	O	5-CN	H
35)	NH	6-CN	H
32)	NH	6-CN	NHCO-CH ₃

	X	R	R'
27	O	5-CN	H
28	O	5-Am	H
29	NH	6-CN	H
30	NH	6-Am	H
31	NH	6-CN	NHCO-CH ₃
32	NH	6-CN	NH ₂
33	NH	6-Im	NH ₂

	X	R
34	O	5-Am
35	NH	6-Am



Es zeigte sich, daß die von G. S c h ü r g e r erhaltenen Ergebnisse bei der Imino-Verknüpfung zweier Benzimidazol-Ringsysteme, nämlich eine Steigerung der Trypsin-Hemmung beim Übergang von der Diamidino-Verbindung zum Mono-Amidin sich auf die 'Methylen-Einschiebung' nicht übertragen ließen. Die Hemmwerte von (24) sind um den Faktor 80 niedriger als die des entsprechenden Diamidins. Der Austausch eines Benzimidazol- gegen ein Benzofuranringsystem führte zu einem deutlichen Wirkungsabfall. Die Verknüpfung der Ringsysteme über Vinyl- und Ethylbrücken ergab Verbindungen mit mittleren Hemmwerten, wobei eine Verminderung der Hemmwirkung sowohl bei den Benzofuran-Verbindungen als auch bei den durch Ethyl-Gruppen verbundenen Heterocyclen im Vergleich zu den Vinyl-verknüpften Ringen zu beobachten war.

3. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben zu präparativen Methoden:

Als Aktivkohle diente "Medizinische Kohle DAB 7 der Firma MERCK AG, Darmstadt.

Trockenes Ammoniakgas: Zur Trocknung wurde Ammoniakgas durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einer Länge von 0,5 m und einem Durchmesser von 2,5 cm geleitet.

Als Celite benutzte man Celite 503 der JOHNS-MANVILLE INTERN. CORP., NEW YORK.

Trockenes Chloroform: Es wurde Chloroform DAB 7 verwendet, das zur Trocknung 8 Tage über Calciumchlorid aufbewahrt wurde.

Trockenes Chlorwasserstoffgas: Den verwendeten Chlorwasserstoff leitete man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure.

Unter DMF ist käufliches Dimethylformamid der Firma BASF, Ludwigshafen, zu verstehen.

Ammoniakgesättigtes Ethanol oder Methanol: Diese Lösungen wurden durch kontinuierliches Einleiten von trockenem Ammoniakgas in absolutes Ethanol oder Methanol hergestellt.

Unter Ethanol ist 96 %iges Ethanol, vergällt mit 1 % Petroleumether zu verstehen. Nach L u n d ¹²⁾ wurde daraus absolutes Ethanol bereitet, das einen maximalen Restwassergehalt von 0,03 % hatte.

(K a r l F i s c h e r - T i t r a t i o n)

Absoluter Ether wurde durch 7-tägiges Aufbewahren von über Calciumchlorid vorgetrocknetem Ether über Natrium erhalten.

Als Hartfilter wurden Filterpapiere "Düren Nr. 637) der Firma MACHEREY, NAGEL & CO., Düren, verwendet.

Als Mangandioxid wurde Mangan (IV)oxid, gefällt aktiv, zur Synthese, der Firma MERCK AG, Darmstadt, verwendet.

Unter Methanol ist mind. 99 %iges Methanol zu verstehen.

Unter Petrolether ist das bei 40-60 °C siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe zu verstehen.

Den gebrauchsfertigen R a n e y - Nickel verdanken wir den Farbenfabriken BAYER AG, Anorganische Abteilung, Leverkusen.

Konzentrierte Salpetersäure ist 65 %ige Salpetersäure der Dichte $d_{20} = 1,40$

Rauchende Salpetersäure ist 99,9 %ige Salpetersäure der Dichte $d_{20} = 1,52$.

Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel 40 (0,063-0,2nm) (MERCK AG).

Unter THF ist Tetrahydrofuran zu verstehen.

Trockenes THF wurde folgendermaßen hergestellt:

Käufliches THF wurde 1 Woche über Natriumborhydrid, dann zweimal je 1 Woche über Kaliumhydroxid und schließlich 1 Tag über Natrium aufbewahrt.

Unter Vakuum ist das mit einer Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen.

Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienten:

Die Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stunden über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)oxid im Vakuum bei 80 °C getrocknet.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 (5 x 6,6 cm) mit Fluoreszenzfarbstoff (F₂₅₄) der Firma MERCK AG, Darmstadt, verwendet.

Als Fließmittel dienten folgende Mischungen aus:

FM 1: 3 Teile Aceton + 7 Teile Toluol

FM 2: 3 Teile THF + 3 Teile Isopropanol + 2 Teile Toluol
+ 1 Teil Ammoniak 25 %ig

FM 3: 6 Teile Isopropanol + 2 Teile Eisessig + 2 Teile Wasser

Abweichende Daten sind angegeben.

Die Auswertung der DC erfolgte im UV-Licht eines Fluotestgerätes "Original Hanau" Typ 5301 der Quarzlampen GmbH, Hanau, bei 254 nm und/oder 366 nm. Die zur Detektion verwendeten Sprühreagenzien wurden nach Angaben der Firma MERCK AG ³⁷⁾, Darmstadt, hergestellt.

Die Elementaranalysen wurden bei A. BERNHARDT, Elbach oder bei Dr. F. und E. PASCHER, Bonn durchgeführt.

Die IR-Spektren wurden in Kaliumbromid-Preßlingen mit den PERKIN-ELMER-Infracord-Spektralphotometern, Modelle 137 und

457, aufgenommen, wofür ich mich bei Fr^l. Dr. G. V o l z, Herrn Dr. H. H a h n, Frau H. B ä u e r l e i n und Herrn M. G i l l i c h, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg recht herzlich bedanke.

Die Massenspektren wurden mit dem CH-4-Gerät der Firma VARIAN-ATLAS erhalten. Für die Aufnahme und die Diskussion danke ich Herrn Dr. A. H a a g und Herrn J. G ü n t n e r, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Titrationen:

Bei den angegebenen potentiometrischen Chloridbestimmungen wurde das entsprechende Salz in 40 - 50 ml Aqua bidest. gelöst und mit 2 N Salpetersäure angesäuert. Als Meßelektrode diente ein blankes Silberblech und als Bezugselektrode eine gesättigte Kalomelelektrode. Die Titrationen wurden mit dem Titrigraph der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, bestehend aus dem Titrator TTT 1 c, der Autobürette ABU 12 und dem Schreiber SBR 2 c, durchgeführt. Es wurde unter mechanischem Rühren mit einer 0,1 N Silbernitratlösung ($0,1 \text{ N AgNO}_3$) titriert.

Die Schmelzpunkte wurden in einem Kupferblock nach Dr. L i n - s t r ö m oder auf einer Heizbank nach K o f l e r ³⁸⁾, Firma Reichert, Wien, Austria bestimmt. Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

2-(4-Cyan-2-nitrophenacetyl)acetessigsäureethylester (1)

20,6g (0,1 mol) 4-Cyan-2-nitrophenylelessigsäure ²⁹⁾ werden mit 100 ml frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt und 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird abgezogen, der Rückstand mit 50 ml Benzol versetzt und zur Trockne einrotiert. Dieser Vorgang wird noch dreimal wiederholt.

Man erhält einen gelblichen Rückstand, der für die weitere Reaktion fein verrieben werden muß.

Zu 2,4 g (0,1 mol) Magnesiumspänen werden 25 ml absolutes Ethanol gegeben und nach dem Auftreten einer Blasenentwicklung eine Mischung von 12,5 g Acetessigsäureethylester und 200 ml trockenem Ether zugetropft. Nachdem sich alles Magnesium aufgelöst hat, wird unter heftigem Rühren das fein verriebene Säurechlorid in Portionen von 2 g im Verlauf von 10 Minuten zugegeben, wobei die Temperatur auf etwa 30°C steigt. Die Suspension wird noch 30 Minuten gerührt und der Ansatz eine Mischung von 500 ml Eiswasser und 10 ml H₂SO₄ konz. eingerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit 500 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 1 Liter gesättigter Sodalösung erschöpfend extrahiert, anschließend wird die Sodalösung mit 2 N H₂SO₄ bis zum pH-Wert 4-5 angesäuert und erneut mit 3-4 Litern Ether extrahiert. Die Etherphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und der Ether abgezogen. Man erhält ein hellgelbes Pulver, das nach dem Umlösen aus Ethanol in hellgelben Kristallplättchen anfällt, die einen Schmelzpunkt von 96 °C besitzen.

Ausbeute: 18,7 g (60,7 % d.Th.).

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht (254 nm) einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 77.

$C_{15}H_{14}N_2O_6$ (308,16)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 308.

Ber. N 9,09

Gef. N 8,80

2-(4-Brom-2-nitrophenacetyl)acetessigsäureethylester (2)

26 g (0,1 mol) 4-Brom-2-nitrophenylelessigsäure ³³⁾ werden mit 150 ml Thionylchlorid 15 Minuten im Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wird abgezogen und der Rückstand mit 50 ml Benzol gelöst. Das Lösungsmittel wird erneut abgezogen. Dieser Vorgang wird noch drei Mal wiederholt. Man erhält einen gelblichen Rückstand, der für die weitere Umsetzung fein verrieben werden muß.

Zu 2,4 g (0,1 mol) Magnesiumspänen werden 25 ml absolutes Ethanol gegeben und nach dem Auftreten einer Blasenentwicklung eine Mischung aus 12,5 g Acetessigsäureethylester und 200 ml trockenem Ether zugetropft. Nachdem sich alles Magnesium aufgelöst hat, wird unter kräftigem Rühren das Säurechlorid in Portionen von 2 g im Verlauf von 10 Minuten zugegeben, wobei die Temperatur auf etwa 30 °C steigt. Die Suspension wird noch 30 Minuten gerührt und der Ansatz in eine Mischung aus 500 ml Eiswasser und 10 ml Schwefelsäure eingerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit je

500 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit insgesamt einem Liter gesättigter Sodalösung erschöpfend extrahiert, anschließend wird die Sodalösung mit 2 N-Schwefelsäure bis zum pH-Wert 4-5 angesäuert und erneut mit 3-4 Litern Ether extrahiert. Die Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether abgezogen. Man erhält ein hellgelbes Pulver, das nach dem Umlösen aus Ethanol in hellgelben Kristallnadeln anfällt, die einen Schmelzpunkt von 76-77 °C besitzen. Ausbeute: 24,2 g (65,0 % d.Th.)

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschen-
den Fleck bei $\text{hr}_F 80$

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_6$ (372,18)

Ber. N 3,76

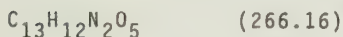
Gef. N 3,79

4-(4-Cyan-2-nitrophenyl)-acetessigsäureethylester (3)

20,3 g (66 mmol) 2-(4-Cyan-2-nitro-phenacetyl)acetessigsäure-
ethylester (1) werden in 400 ml bei 0 °C mit trockenem Ammo-
niak-Gas gesättigtem Ethanol gelöst und 2 Stunden in einem
gut verschlossenem Rundkolben gerührt. Anschließend werden
3/4 des Ethanols entfernt und die Suspension auf eine Misch-
ung aus 500 g Eis und 10 ml H_2SO_4 konz. gegossen. Das ausge-
fallene hellgelbe Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewa-
schen und aus wenig Ethanol umgelöst. Es fallen 13,85 g

(79 % d. Th.) hellgelbe Kristallschuppen mit einem Schmelzpunkt von 95 °C an.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht (254 nm) einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 73



Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 266.

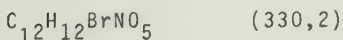
Ber. N 10,52

Gef. N 10,30

4-(4-Brom-2-nitrophenyl)acetessigsäureethylester (4)

24 g (65 mmol) 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)acetessigsäureethylester (2) werden 4 Stunden in 500 ml bei 0 °C mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Ethanol gerührt. Anschließend werden 3/4 des Ethanols entfernt und die Suspension auf eine Mischung aus 500 g Eis und 10 ml Schwefelsäure gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wenig Ethanol umgelöst. Es fallen 15,0 g (70,5 % d. Th.) fahlgelbe Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 75-76 °C an.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 75.



Ber. N 4,24

Gef. N 4,25

(6-Cyanindol-2-yl)essigsäureethylester (5)

13,3 g (0,05 Mol) 4-(4-Cyan-2-nitrophenyl)acetessigsäureethylester (3) werden in einem 1l - Dreihalskolben in 250 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Der Lösung gibt man unter Rühren vorsichtig 100 g Zinkstaub in Portionen von 5 g während 10 Minuten zu. Nach Beendigung der Zugabe läßt man den Ansatz noch 15 Minuten sieden. Der noch heiße Ansatz wird rasch durch eine Nutsche abgesaugt und mit 50 ml heißem Eisessig nachgewaschen. Das Filtrat wird nun langsam und unter heftigem Rühren in 1 l Eiswasser eingerührt, wobei sich ein weißer, flockiger Niederschlag abscheidet, der abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen wird.

Nach dem Umlösen aus wenig Ethanol erhält man farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 103 °C.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht (254 nm) einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 62, der sich beim Besprühen mit Ehrlich's Reagenz intensiv rotviolett färbt.

$C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228,25)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 228.

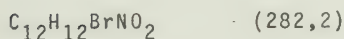
Ber. N 12,27

Gef. N 12,30

(6-Bromindol-2-yl)essigsäureethylester (6)

16,5 g (0,05 mol) 4-(4-Brom-2-nitrophenyl)acetessigsäureethylester (4) werden in einem 1 l-Dreihalskolben in 250 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Der Lösung gibt man unter Rühren vorsichtig 100 g Zinkstaub in Portionen von 5 g während 10 Minuten zu. Nach Beendigung der Zugabe läßt man den Ansatz noch 15 Minuten sieden. Der noch heiße Ansatz wird rasch durch eine Nutsche abgesaugt und mit 50 ml heißem Eisessig nachgewaschen. Das Filtrat wird nun langsam und unter heftigem Rühren in einen Liter Eiswasser eingerührt, wobei sich ein weißer, flockiger Niederschlag abscheidet, der abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen wird. Für die Analyse löst man aus sehr wenig Ethanol 70 %ig um und erhält 10,9 g (77,25 % d.Th.) farblose Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 64-65 °C.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 75.



Ber. N 4,96

Gef. N 5,00

(6-Cyanindol-2-yl)essigsäureamid (7)

11,4 g (0,05 mol) 6-Cyanindol-2-yl)essigsäureethylester (5) werden in 350 ml mit trockenem Ammoniak-Gas bei 0 °C gesättigtem Ethanol gelöst und in einer V2A-Stahlbombe bei 75 °C 3 Tage belassen. Das Ethanol wird abrotiert, der Rückstand mit wenig kaltem Methanol aufgeschlämmt, abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Man erhält nach dem Umlösen aus wenig Methanol mit Aktivkohle 5,3 g (53,2 % d. Th.) farblose Kristallnadeln, die bei 195 - 197 °C unter Dunkelfärbung schmelzen.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht (254 nm) einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 15.

$C_{11}H_9N_3O$ (199,2)

Ber. N 21,10

Gef. N 21,10

(6-Cyanindol-2-yl)acetonitril (8)

3 g (15 mmol) (6-Cyanindol-2-yl)essigsäureamid (7) werden mit 20 ml Phosphoroxidchlorid versetzt und bei 80 °C ca. 5 Minuten erhitzt, so daß sich eine klare Lösung gebildet hat. Das über-

schüssige Phosphoroxidchlorid wird im Vakuum zu 4/5 abdestilliert und die bräunliche Lösung in eine Mischung aus 50 g Eis und 10 ml 25%ige Ammoniaklösung gegeben. Das ausgefallene Produkt wird nach der Eisschmelze abgesaugt und mit Eiswasser neutral gewaschen. Nach dem Umlösen aus wenig Methanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man 1,4 g (51,5 % d. Th.) farblose Kristalle, die bei 170 - 171 °C schmelzen.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht (254 nm) einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 70.

$C_{11}H_7N_3$ (181,2)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 181.

Ber. N 23,18

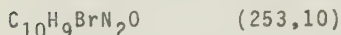
Gef. N 23,11

(6-Bromindol-2-yl)essigsäureamid (9)

14,1 g (0,05 mol) (6-Bromindol-2-yl)essigsäureethylester (6) werden in 350 ml mit trockenem Ammoniakgas bei 0 °C gesättigtem Ethanol gelöst und in einer V2A-Stahlbombe bei 150 °C 3 Tage belassen. Das Ethanol wird abrotiert, der Rückstand mit wenig kaltem Ethanol aufgeschlämmt, abfiltriert und mit kaltem Methanol nachgewaschen. Man erhält nach dem Umlösen aus wenig Methanol mit Aktivkohle 5,4 g

(42,7 % d. Th.) farblose Kristallnadeln, die bei 157 - 159 °C schmelzen.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschen-
den Fleck mit hR_F 15.



Ber.	N 11,07	Br	31,57
------	---------	----	-------

Gef.	N 11,0	Br	31,50
------	--------	----	-------

(6-Bromindol-2-yl)acetonitril (10)

3,8 g (15 mmol) (6-Bromindol-2-yl)essigsäureamid (9) werden mit 20 ml Phosphoroxidchlorid versetzt und bei 80 °C ca. 1 Minute erhitzt, so daß sich eine klare Lösung gebildet hat. Das überschüssige Phosphoroxidchlorid wird im Vakuum abdestilliert und die bräunliche Lösung in eine Mischung aus 50 g Eis und 10 ml 25 %iger Ammoniaklösung gegeben. Das ausgefallene Produkt wird nach der Eisschmelze abgesaugt und mit Eiswasser neutral gewaschen. Nach dem Umlösen aus wenig Methanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man 1,7 g (48,2 % d. Th.) farblose Kristalle, die bei 107 - 108 °C schmelzen.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschen-
den Fleck mit hR_F 70.



Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 235.

Ber. N 11,91

Gef. N 11,77

6-(2-Imidazolin-2-yl)-2-[(2-imidazolin-2-yl)-methyl]-indol-
dihydrochlorid (11)

4,56 g (0,02 mol) 6-Cyanindol-2-yl)-essigsäureethylester (5) werden in 60 ml DMF und 30 ml Piperidin gelöst und 1/2 Stunde H_2S -Gas durchgeleitet. Die Lösung wird 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend auf 500 g Eis gegossen. Das ausgefallene Thioamid wird abgesaugt und im Exsikkator über $CaCl_2$ getrocknet. Zur Bildung der Imidazolinylverbindung wird das Thioamid mit 25 ml Ethylendiamin versetzt und 2 Stunden im Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Zur Bildung des Hydrochlorids wird der noch feuchte Niederschlag mit 10 ml 2N Salzsäure verrieben und mit Aceton wieder ausgefällt. Man erhält nach dem Absaugen und Trocknen im Vakuum über Kaliumhydroxid und Phosphor(V)-oxid 3,8 g (53,0 % d. Th.) eines cremefarbenen bis weißen Pulvers, das sich bei $215^\circ C$ braun verfärbt und bei $275^\circ C$ schmilzt.

Das DC (FM 3) zeigt im UV-Licht bei 365 nm einen blau fluoreszierenden Fleck mit hR_F 10.

$C_{15}H_{19}Cl_2N_5$ (340,26)

Ber.	Cl 18,85	N 18,6
Gef.	Cl 19,0	N 18,19

[(6-Amidino-indol-2-yl)methyl]carboxamidin-dihydrochlorid (12)

0,9 g (5 mmol) (6-Cyanindol-2-yl)acetonitril (8) werden in 50 ml trockenem Chlorform gelöst, mit 5 ml Ethanol und 0,4 g HCl-Gas versetzt. Der Ansatz wird gut verschlossen 5 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, mit wenig Ethanol gelöst und der Iminoether durch Versetzen mit Ether ausgefällt. Nach dem Absaugen und gründlichen Waschen mit Ether wird der Niederschlag in 50 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und bei 0 °C mit Ammoniakgas gesättigt. Man läßt den Ansatz 7 Tage gut verschlossen stehen, rotiert das Lösungsmittel ab, versetzt erneut mit Ethanol und rotiert erneut ab. Diesen Vorgang wiederholt man so lange, bis kein Geruch nach Ammoniak mehr wahrnehmbar ist. Der Rückstand wird in wenig Ethanol aufgenommen und das Diamidin durch langsame Zugabe von Ether ausgefällt. Man erhält 0,5 g (34,7 % der Th.) gelbliches Pulver, das bei 253 - 55 °C schmilzt.

Das DC (FM 3) zeigt im UV-Licht (366 nm) einen blau fluoreszierenden Fleck bei hR_F 95.

$C_{11}H_{15}Cl_2N_5$ (288,18)

Chlorid: 12,3 mg Einwaage 0,824 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber. Cl 24,6

Gef. Cl 23,8

2-(6-Cyanindol-2-yl)ethanol (13)

9,12 g (0,04 mol) (6-Cyanindol-2-yl)-essigsäureethylester (5) werden in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und ohne Kühlung mit 19,2 g (0,052 mol) Calciumjodid-tetrahydrat sowie 4 g (0,105 mol) Natriumborhydrid versetzt. Der Kolben wird mit einem Rückflußkühler mit Trockenrohr versehen und der Ansatz 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man stellt mit 2N Salzsäure auf pH 4-5 ein, zieht nach Zugabe von 200 ml Wasser das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer ab und saugt den gelblichen Niederschlag ab. Nach dem Umlösen aus Methanol erhält man 6,5 g (87 % d. Th.) weiße Kristalle, die bei 126 -127 °C schmelzen.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht (254 nm) einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 30.

$C_{11}H_{10}N_2O$ (186,21)

Ber. N 15,04 %

Gef. N 14,90 %

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 186.

2-(6-Cyan-indol-2-yl)ethyl -triphenylphosphoniumbromid (14)

1,86 g (0,01 mol) 2-(6-Cyan-indol-2-yl)ethanol (13) werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 6,85 g (0,02 mol) Triphenylphosphinhydrobromid ³⁰⁾ während 12 Stunden im Rückfluß erhitzt. Man saugt den Niederschlag aus der noch heißen Lösung ab und wäscht mit warmen Tetrahydrofuran nach. Man erhält 3,32 g (65 % d. Th.) eines weißen Pulvers, das bei 225 °C unter Zersetzung schmilzt.

$C_{29}H_{24}BrN_2P$ (511,41)

Bromid: 26,64 mg Einwaage 0,53 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber. Br 15,62

Gef. Br 15,95

2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethanol (15)

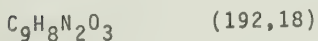
2,2 g (15 mmol) 2-(4-Cyanphenyl)ethanol werden mit 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid eine Stunde am Rückfluß erhitzt und anschließend langsam in Eiswasser gegossen. Das

ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und über Phosphor(V)-oxid im Vakuum getrocknet. Man erhält 2,5 g (90,6 % d. Th.) einer weißen, kristallinen Substanz. Die Acetylverbindung wird ohne weitere Reinigung zur Nitrrierung eingesetzt.

2,5 g der Acetylverbindung werden fein verrieben und portionsweise zu einer auf 0 °C abgekühlten Mischung aus 9 ml H_2SO_4 und 4 ml rauchender Salpetersäure gegeben, wobei die Temperatur bei 0 °C gehalten wird. Nach 20 Minuten ist die Reaktion beendet und die Lösung wird auf 100 ml Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Man erhält 2,1 g (83,9 % d. Th.) gelbliches Pulver, das bei 62 - 64 °C schmilzt.

Die Abspaltung der Acetylgruppe geschieht durch 30 minütiges Kochen unter Rückfluß in einer Mischung aus 100 ml Methanol und 2 ml HCl konz. Die methanolische Lösung wird auf 200 ml Wasser gegossen und 4 mal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Der Essigester wird über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 1,65 g (63,2 % bezogen auf den Alkohol) eines gelblichen Produkts, das bei 64 - 65 °C schmilzt.

Im DC (FM 1) zeigt sich im UV-Licht ein die Fluoreszenz löschender Fleck bei hR_F 60.



Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 192.

Ber. N 14,58

Gef. N 14,47

2-(4-(Cyan-2-nitrophenyl)ethylbromid (16)

10,5 g (0,05 mol) 2-(4-Cyanphenyl)ethylbromid²⁴⁾ werden langsam zu einer auf -5°C abgekühlten Mischung aus 45 ml Schwefelsäure und 20 ml rauchender Salpetersäure gegeben, wobei die Temperatur 0°C nicht übersteigen soll. Nach beendeter Zugabe wird noch 10 Minuten gerührt und das Reaktionsgemisch langsam in 600 ml Eiswasser eingerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Nach dem Umlösen aus etwa 100 ml Ethanol erhält man 9,7 g (79,8 % d. Th.) feine, gelbliche Kristallnadeln, die bei $77 - 78^{\circ}\text{C}$ schmelzen.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschenden Fleck bei hR_F 80.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$ (255,08)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 255.

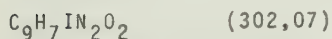
Ber. N 10,98

Gef. N 11,11

2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethyliodid (17)

2,55 g (10 mmol) 2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethylbromid (16) werden zu einer Lösung von 1,9 g (12,5 mmol) wasserfreiem Natriumiodid in 15 ml trockenem Aceton gegeben. Der sich braun färbende Ansatz wird 3 Stunden lang gerührt. Anschließend nutscht man vom ausgefallenen Natriumchlorid ab und wäscht mit 10 ml trockenem Aceton nach. Das klare Filtrat wird im Vakuum bei niedriger Temperatur bis zur Trockne eingengt. Den dunkelbraunen Rückstand versetzt man mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung, läßt unter gelegentlichem Umschwenken eine Stunde stehen, nutscht ab und wäscht mit Wasser gründlich nach. Das hellgelbe Produkt wird noch feucht aus wenig Ethanol umgelöst. Man erhält 2,3 g (76,1 % d. Th.) blaßgelbe Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 101 - 102 °C.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 85.



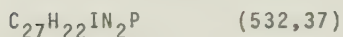
Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 302.

Ber. N 9,27

Gef. N 9,22

2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethyl-triphenylphosphoniumiodid (18)

3,02 g (0,01 mol) 2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)ethyliodid (17) werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 5,24 g (0,02 mol) Triphenylphosphin während 12 Stunden im Rückfluß erhitzt. Man saugt aus der noch warmen Lösung den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit Tetrahydrofuran nach. Nach dem Trocknen an der Luft erhält man 3,3 g (62 % d. Th.) eines gelblichen Pulvers, das bei 215 - 218 °C schmilzt.



Iodid: 22,3 mg Einwaage 0,41 ml 0,1 n AgNO_3

Ber. I. 23,84

Gef. I. 23,43

(6-Brom-indol-2-yl)acetethoxyimid-hydrochlorid (19)

2,53 g (0,01 mol) (6-Brom-indol-2-yl)acetonitril (10) werden in 50 ml trockenem Ether gelöst, mit 0,5 g wasserfreiem Ethanol und 0,4 g trockenem HCl-Gas versetzt. Der Ansatz wird gut verschlossen 5 Tage im Kühlschrank aufbewahrt, wobei sich schon bald Kristalle des Iminoethers abzuscheiden beginnen. Man dekantiert die überstehende Lösung, spült den Niederschlag mit Ether in eine Nutsche und wäscht mit Ether gründlich nach. Man erhält 1,6 g (50,4 % d. Th.) leicht bräunliche Kristalle, die ohne weitere Reinigung zur Weiterreaktion eingesetzt werden.

$C_{12}H_{14}BrClN_2O$ (317,62)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 281, welcher der Base entspricht.

2-[(6-Brom-indol-2-yl)methyl]benzimidazol-5-carbonitril (20)

1,6 g (5 mmol) (6-Brom-indol-2-yl)acetethoxyimid-hydrochlorid (19) werden mit 0,67 g (5 mmol) 3,4-Diamino-benzonitril in 25 ml Eisessig 4 Stunden im Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether versetzt. Man saugt den Niederschlag ab und rotiert erneut zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit wenig Methanol aufgenommen und mit 50 ml Wasser und 1 ml Salzsäure konz. versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Phosphor(V)-oxid im Vakuum getrocknet. Man erhält 1,2 g (68,3 % d. Th.) eines weißen Pulvers, das sich ab 260 °C bräunlich zu verfärben beginnt und bis 360 °C nicht schmilzt.

Das DC zeigt im FM 1 einen die Fluoreszenz löschenden Fleck bei hR_F 15.

$C_{17}H_{11}BrN_4$ (351,21)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 351

Ber. N 14,4

Gef. N 14,1

2-[(6-Cyan-indol-2-yl)methyl]benzimidazol-5-carbonitril (21)

0,35 g (1 mmol) 2-(6-Brom-indol-2-yl)methyl benzimidazol-5-carbonitril (20) werden mit 0,9g (10 mmol) Cu(I)CN gut verrieben und nach Zugabe von 2 ml Chinolin 30 Minuten unter Stickstoffbegasung in einem Reagenzglas auf 240 °C erhitzt. Dabei dient ein aufgesetztes Glasrohr (20 cm lang und 0,5 cm Durchmesser) als Rückflußkühler. Nach dem Erkalten wird der feste Rückstand fein im Mörser verrieben und in einem Gemisch aus 100 ml Ligroin und 50 ml 20 %iger Natriumcyanid-Lösung 2 Stunden lang gerührt. Man saugt den Niederschlag ab und wäscht zuerst mit Wasser, dann mit Ligroin nach. Der braune Rückstand wird auf eine mit Kieselgel etwa 25 cm hoch beschickte Säule (Ø 5,5 cm) gegeben und mit einer Mischung aus Toluol und Aceton, 4+6, eluiert. Die Fraktionen, die laut DC keine Verunreinigungen mehr enthalten, werden am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dabei fällt, wenn fast alles Lösungsmittel abrotiert ist, ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert und im Vakuum über Phosphor(V)-oxid getrocknet wird. Es verbleiben 0,14 g (47,1 % d. Th.) einer weißen Substanz, die sich bei 130 °C braun zu verfärben beginnt und bei 144 °C geschmolzen ist.

Das DC mit dem Fließmittel Toluol/Aceton 4+6 zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschenden Fleck mit hR_F 60, der sich mit Ehrlichs Reagenz rot-violett anfärben läßt.

$C_{18}H_{11}N_5$ (297,32)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 297.

N ber 25,55

N gef 25,4

2-[(Benzimidazol-2-yl)methyl]-benzimidazol-5-carboxamidin-
trihydrochlorid (24)

2,02 g (13 mmol) 2-Cyanmethylbenzimidazol ²⁶⁾ werden in 100 ml Methanol gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Man läßt einen Tag gut verschlossen bei Raumtemperatur stehen, rotiert das Methanol ab, löst zweimal mit je 50 ml Methanol wieder auf und rotiert erneut bis zur Trockne ein. Der weiße Rückstand wird mit 20 ml Methanol gelöst und das Hydrochlorid des Iminoethers mit trockenem Ether ausgefällt. Man erhält nach dem Abnutschen ein weißes kristallines Pulver (22), das bei 190 - 92 ° unter Zersetzung schmilzt und ohne weitere Reinigung direkt weiterverwendet wird.

1,1 g (5 mmol) des Iminoethers werden mit 1,1 g (5 mmol) 3,4-Diaminobenzamidin-dihydrochlorid in 30 ml Eisessig unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Eisessig wird anschließend abrotiert, der Rückstand zweimal mit je 50 ml Methanol versetzt und erneut abrotiert. Der

Rückstand wird wieder in Methanol gelöst und das Carboxamidin mit Aceton wieder ausgefällt. Der Niederschlag wird abgenutscht und über Phosphor-(V)-oxid und KOH im Vakuum getrocknet. Man erhält 1,65 g (75,0 % d. Th.) eines gelblich weißen Pulvers, das sich ab 280 °C dunkel färbt und bei 293 - 95 °C schmilzt.

Das DC (FM 3) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschenden Fleck bei hR_F 30.

$C_{16}H_{17}Cl_3N_6$ (399,7)

Ber.	Cl 26,6 %	N 22.03
Gef.	Cl 27,1 %	N 22.1

2-[(Benzimidazol-2-yl)methyl]benzimidazol-5-carbonitril (23)

1,1 g (5 mmol) Benzimidazol-2-acetethoxyimid-hydrochlorid (22) werden mit 0,67 g (5 mmol) 3,4-Diamino-benzonitril vier Stunden in 30 ml Eisessig unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und mit 100 ml Ether versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, erneut in wenig Methanol gelöst und wieder mit 100 ml Ether ausgefällt. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen im Vakuum über Phosphor(V)-oxid und KOH erhält man 1,0 g (58 % d. Th.) einer gelblichen Substanz, die bei 235 - 237 °C schmilzt.

Das DC (FM 2) zeigt einen die Fluoreszenz löschenden Fleck bei R_F 75.

$C_{16}H_{11}N_5$ (273,3)

Ber: N 21,35

Gef: N 21,16

Aus dem 2-(Benzimidazol-2-yl)methyl benzimidazol-5-carbonitril (23) wurde in einer Umsetzung nach P i n n e r das entsprechende Amidin hergestellt, welches nach DC und IR mit dem Amidin 24 identisch war.

2-[(1-Benzofuran-2-yl)methyl]-benzimidazol-5-carboxamidin-
dihydrochlorid (25)

2 g (13 mmol) 2-Cyanmethylbenzofuran ²⁷⁾ werden in 100 ml Methanol gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Man läßt einen Tag gut verschlossen bei Raumtemperatur stehen, rotiert das Methanol ab, löst zweimal mit je 50 ml Methanol wieder auf und rotiert erneut bis zur Trockne ein. Der weiße Rückstand wird mit 20 ml Methanol gelöst und das Hydrochlorid des Imidoesters mit trockenem Ether ausgefällt. Man erhält ein weißes, kristallines Pulver, das ohne zu reinigen weiter verwendet wird.

1,1g(5 mmol) des Imidoesters werden mit 1,1 g (5 mmol) 3,4-Diaminobenzamidin-dihydrochlorid in 30 ml Eisessig unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Eisessig wird anschließend abrotiert, der Rückstand zweimal mit je 50 ml Methanol versetzt und erneut abrotiert. Der Rückstand wird wieder in Methanol gelöst und das Carboxamidin mit Aceton ausgefällt. Der Niederschlag wird abgenutscht und über Phosphor(V)-oxid und KOH im Vakuum getrocknet. Man erhält 1,35 g (74,3 % d. Th.) eines blaßgelben Pulvers, das bei 255 - 58 °C schmilzt.

Das DC (FM 3) zeigt im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 25.

$C_{17}H_{16}Cl_2N_4O$ (363,25)

Ber N 14,1

Gef N 14,0

(Benzimidazol-2-yl)methyl-triphenylphosphoniumchlorid (26) ³⁹⁾

8,33 g (0,05 mol) 2-Chlormethylbenzimidazol ²⁸⁾ und 26,2 g (0,1 mol) Triphenylphosphin werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene weiße Niederschlag abgenutscht und mit THF gewaschen. Man erhält nach dem Trocknen im Vakuum 12,1 g (56 % d. Th.) Phosphoniumsalz, das ohne weitere Reinigung für die anschließenden Reaktionen verwendet werden kann. Das weiße bis beige Pulver schmilzt bei 280 °C.



CL: 21,3 mg Substanz 0,508 ml 0,1 n AgNO₃

Ber. Cl 8,27

Gef. Cl 8,45

2-[2-(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]-1-benzofuran-5-carbonitril (27)

4,7 g (11 mmol) 2-Benzimidazol-2-yl)methyl -triphenylphosphoniumchlorid (26) und 1,71 g (10mmol) 2-Formyl-1-benzofuran-5-carbonitril ³⁵⁾ werden in 75 ml Methanol gelöst und mit 10 %iger Natriummethylatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Schon bald beginnt sich ein gelber Niederschlag abzuscheiden.

Nach einer Stunde wird eventuell nochmals Natriummethylatlösung zugegeben und noch zwei Stunden gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum über CaCl_2 getrocknet.

Man erhält 1,85 g (64,8 % d. Th.) eines gelben Pulvers, das bei 290 - 292 °C schmilzt.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschen- den Fleck mit hR_F 50.

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (285,31)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 285.

Ber. N 13,85

Gef. N 13,56

2-[(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]-1-benzofuran-5-carboxamidin-
dihydrochlorid (28)

2,85 g (10 mmol) 2-[(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]-1-benzofuran-5-carbonitril (27) werden in 200 ml trockenem Chloroform und 10 ml Ethanol suspendiert und mit trockenem HCl-Gas bei 0 °C gesättigt. Die Suspension wird in einer Sektkflasche 7 Tage lang liegend geschüttelt. Man kontrolliert mittels DC die Vollständigkeit der Umsetzung, rotiert das Lösungsmittel ab, gibt 50 ml Ethanol zu und rotiert erneut bis zur Trockne ein. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt. Man gibt erneut

50 ml Ethanol zu und fällt das Iminoether-hydrochlorid durch Zugabe von trockenem Ether aus. Es wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum über Phosphor(V)-oxid und KOH getrocknet.

Das Iminoether-hydrochlorid wird in 100 ml Ethanol suspendiert und bei 0 °C mit trockenem Ammoniak-Gas gesättigt. Die jetzt klare Lösung wird gut verschlossen bei Raumtemperatur 7 Tage stehengelassen. Aus der Lösung fällt beim Einengen und anschliessenden Versetzen mit Ether das Amidin als gelber Niederschlag aus. Er wird abgesaugt und mit Ether nachgewaschen. Zur vollständigen Bildung des Di-hydrochlorids wird mit 10 ml 2N-Salzsäure verrieben, erneut abfiltriert und mit Ether nachgewaschen. Man trocknet im Vakuum über Phosphor(V)-oxid und KOH und erhält 2,8 g (74,6 % d. Th.) eines gelben Pulvers, das bei 298 - 300 °C schmilzt.

Im DC (FM 2) zeigt sich im UV-Licht (366 nm) ein intensiv blau fluoreszierender Fleck mit hR_F 5.

$C_{18}H_{16}Cl_2N_4O$ (375.26)

CL: 25,3 mg Substanz 1,35 ml 0,1 n $AgNO_3$

Ber. N 12,52 C 48,34 H 5,41 Cl 18,77

Gef. N 12,52 C 48,50 H 5,41 Cl 18,90

2-[2-(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carbonitril (29)

3,4 g (0,02 mol) 2-Formylindol-6-carbonitril ³⁶⁾ und 10,0 g (0,023 mol) (Benzimidazol-2-yl)methyl -triphenylphosphoniumchlorid (26) werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 10 %iger Natriummethylatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Nach zwei bis drei Stunden erfolgt eine nochmalige Zugabe von Natriummethylatlösung. Man rührt den Ansatz noch 12 Stunden, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit kaltem Methanol bis zur neutralen Reaktion nach. Man erhält 3,2 g (56,3 % d. Th.) gelb-grüne Kristallnadeln, die bei 244-246 °C schmelzen.

Das DC (FM 1) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschen- den Fleck bei hR_F 60.

$C_{18}H_{12}N_4$ (284,32)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 284.

Ber. N 19,70

Gef. N 19,79

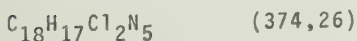
2-[(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carboxamidin-dihydrochlorid (30)

2,84 g (10 mmol) 2-[(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carbonitril (29) werden in 200 ml trockenem Chloroform und 10 ml

Ethanol suspendiert und bei 0 °C mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Die Suspension wird in eine Sektflasche gefüllt und liegend 7 Tage geschüttelt. Man kontrolliert mittels DC die Vollständigkeit der Umsetzung, rotiert das Lösungsmittel ab, gibt 50 ml Ethanol zu und rotiert abermals ab. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt. Man gibt erneut 50 ml Ethanol zu und füllt durch Zugabe von getrocknetem Ether das Iminoether-hydrochlorid aus. Es wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und über Phosphor(V)-oxid und KOH im Vakuum getrocknet.

Das Iminoether-hydrochlorid wird in 200 ml Ethanol suspendiert und bei 0 °C mit trockenem Ammoniak-Gas gesättigt. Die jetzt klare Lösung wird gut verschlossen bei Raumtemperatur 7 Tage stehengelassen. Aus der Lösung fällt beim Einengen und anschließenden Versetzen mit trockenem Ether das Amidin als gelber Niederschlag aus. Er wird abgesaugt und mit Ether nachgewaschen. Zur vollständigen Bildung des Dihydrochlorids wird mit 10 ml 2N-HCl verrieben, erneut filtriert und mit Ether nachgewaschen. Man trocknet im Vakuum über Phosphor(V)-oxid und KOH und erhält 2,7 g (72,1 % d. Th.) eines gelben Pulvers, das sich ab 335 °C dunkel zu verfärben beginnt und bei 343 - 45 °C unter Zersetzung schmilzt.

Im DC (FM 2) zeigt sich im UV-Licht (366 nm) ein blau fluoreszierender Fleck bei R_F 10.



CL: 18,6 mg Substanz 1,0 ml 0,1 n AgNO₃

Ber. N 16,36 C 50,51 H 5,41 Cl 19,0

Gef. N 16,45 C 50,46 H 5,39 Cl 19,1

3-Acetamino-2-[(benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carbonitril (31)

0,5 g (2,2 mmol) 3-Acetamino-2-formylindol-6-carbonitril (31) + und 1,0 g (2,23 mmol) 2-Benzimidazolylmethyl-triphenylphosphoniumchlorid werden in 50 ml Methanol und 10 ml DMF gelöst. Dann wird mit 10 %iger Natriummethylatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und sechs Stunden lang gerührt. Anschließend versetzt man so lange mit Wasser, bis sich ein gelber Niederschlag abzuscheiden beginnt. Man rührt noch 30 Minuten und saugt den Niederschlag ab. Man wäscht mit Wasser neutral und trocknet im Vakuum über Phosphor(V)-oxid. Man erhält 0,6 g (79,5 % d.Th.) gelb-grünes Pulver, das sich bei 340 °C zu zersetzen beginnt.

Das DC (FM 2) zeigt im UV-Licht (366 nm) einen blau fluoreszierenden Fleck bei R_F 90.

C₂₀H₁₅N₅O (341,38)

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak m/e von 341.

Ber. N 20,51

Gef. N 20,60

+ Herrn Dr. E. B r e n g e l danke ich für die freundliche Überlassung der Substanz.

3-Amino-2-[(benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carbonitril-di-hydrochlorid (32)

1,7 g (5 mmol) 3-Acetamino-2-[(benzimidazol-2-yl)vinyl]indol-6-carbonitril (31) werden in 300 ml Methanol im Ultraschallbad fein suspendiert. Danach gibt man unter Rühren 100 ml konzentrierte Salzsäure zu und erhitzt 2 Stunden am Rückfluß zum Sieden. Man läßt abkühlen, saugt ab und wäscht mit einer Mischung aus 30 ml Methanol und 10 ml konzentrierter Salzsäure nach. Nach dem Trocknen im Vakuum über Phosphor(V)oxid und KOH erhält man 1,1 g (59,0 % d. Th.) eines gelben Kristallisates, das sich ab 255 °C rot verfärbt und bei 315 - 17 °C unter Zersetzung schmilzt.

Für das DC (FM 1) räuchert man nach dem Auftragen vor dem Entwickeln kurz mit Ammoniak. Es zeigt im UV-Licht (366 nm) einen intensiv gelb fluoreszierenden Fleck bei R_F 10.

$C_{18}H_{15}Cl_2N_5$ (372,29)

Ber. N 18,8

Gef. N 18,5

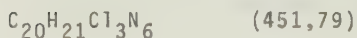
Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak der Base m/e von 299.

3-Amino-2-[(benzimidazol-2-yl)-vinyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)-indol-trihydrochlorid (33)

1,0 g (2,7 mmol) 3-Amino-2-[(benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-

6-carbonitril-dihydrochlorid (32) werden in 40 ml DMF und 16 ml Piperidin gelöst und 2 Stunden Schwefelwasserstoffgas eingeleitet. Man läßt 48 h verschlossen bei Raumtemperatur stehen. Sodann wird unter Rühren mit 300 ml Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der rotbraune Niederschlag wird zwischen zwei Filterpapieren auf einer Tonplatte weitgehend getrocknet und anschließend in 125 ml 98 % iger Ethylendiamin-Lösung 5 h am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird mit dem Saugkopf auf etwa 20 ml eingengt und nach dem Abkühlen unter Rühren auf 100 ml Wasser gegossen. Man saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser neutral. Der Filterkuchen wird in 10 ml 2N Salzsäure fein suspendiert und die Suspension mit 300 ml Aceton versetzt. Man rührt noch 10 Minuten, saugt den Niederschlag ab und wäscht erst mit Aceton, dann mit Ether nach. Nach dem Trocknen über Phosphor(V)oxid und KOH erhält man 0,8 g (65,6 % d. Th.) eines hellbraunen Pulvers, das sich bei 260 °C dunkel zu verfärben beginnt und ab 276 °C unter Zersetzung schmilzt.

Das DC (FM 2) zeigt einen gelben Fleck bei hR_F 40, der im UV-Licht bei 366 nm intensiv rot-orange fluoresziert.



Chlor: 19,3 mg Substanz 1,30 ml 0,1 N $AgNO_3$

Ber. Cl 23,54

Gef. Cl 23,88

2-[2-(Benzimidazol-2-yl)ethyl]-1-benzofuran-5-carboxamidin-
dihydrochlorid (34)

0,94 g (2,5 mmol) 2-[2-(Benzimidazol-2-yl)vinyl]benzofuran-5-carboxamidin-dihydrochlorid (28) werden in 100 ml Methanol im Ultraschallbad fein suspendiert und ein Teelöffel Raney-Nickel, das mehrere Male mit Methanol gewaschen wurde, zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3,0 bar 24 Stunden, bis im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist. Man saugt über Celite vom Katalysator ab, wäscht mit 100 ml Methanol nach und leitet in das Filtrat unter Eiskühlung trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Die Lösung wird unter Rühren mit 500 ml Ether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und über Phosphor(V)-oxid und KOH im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,5 g (53,0 % d. Th.) eines weißen Pulvers, das bei 188 - 90 °C schmilzt.

Das DC (FM 2) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschen-
 den Fleck bei R_F 15.

$C_{18}H_{18}Cl_2N_4O$ (377,27)

Cl: 15,7 mg Substanz 0,837 ml 0,1 N $AgNO_3$

Ber. Cl 18,79

Gef. Cl 18,90

2-[2-(Benzimidazol-2-yl)ethyl]indol-6-carboxamidin-di-
hydrochlorid (35)

0,94 g (2,5 mmol) 2-[2-(Benzimidazol-2-yl)-vinyl]indol-6-carboxamidin-dihydrochlorid (30) werden in 100 ml Methanol im Ultraschallbad fein suspendiert und ein Teelöffel Raney-Nickel, das mehrere Male mit Methanol gewaschen wurde, zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3,0 bar 24 Stunden, bis im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist. Man saugt über Celite vom Katalysator ab, wäscht mit 100 ml Methanol nach und leitet in das Filtrat unter Eiskühlung trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Die Lösung wird unter Rühren mit 500 ml Ether versetzt, der Niederschlag abgesaugt und über Phosphor(V)oxid und KOH im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,52 g (55,3 % d. Th.) leicht gelbliches Pulver, das bei 270 - 72 °C schmilzt.

Das DC (FM 3) zeigt im UV-Licht einen die Fluoreszenz löschen-
 den Fleck mit hR_F 45.

$C_{18}H_{19}Cl_2N_5$ (376,27)

Cl: 19,7 mg Substanz 1,056 ml 0,1 N $AgNO_3$

Ber. Cl 18,84

Gef. Cl 19,0

4. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1 DAVIE, E.W., FUJIKAWA, K., KURACHI, K., KOIDE, T.,
KISTEL, W. in:
Proteolysis and Physiological Regulation 189 - 201
Acad. Press Inc. New York San Francisco London 1976

- 2 W.-D. SCHLEUNING, H. SCHIESSLER und H. FRITZ:
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 356, 1931-1936 (1975)

- 3 BODE, W.:
Naturwissenschaften 66, 251 (1979)

- 4 BODE, W., SCHWAGER, P., HUBER, R.:
Miami Winter Symposia 11, 43 (1976)

- 5 GERATZ, J.D.:
Experientia 25, 1254 (1969)

- 6 GERATZ, J.D. in:
Pulmonary Ephysema and Proteolysis, 325
Academic Press Inc. New York and London 1972

- 7 SCHÜRGER, G.:
Persönliche Mitteilung

- 8 GERATZ, J.D.:
Arch.Int.Pharmacodyn.Ther. 194, 359 - 370 (1971)
- 9 GERATZ, J.D.:
Folia Haematol.Leipzig 98, 455 - 470 (1972)
- 10 GERATZ, J.D.:
Throm. Diath. Haemorrh. 24, 455 (1972)
- 11 TIDWELL, R.R., GERATZ, J.D., DANN, O., VOLZ, G., ZEH, D.
und LOEWE, H.:
J. Med. Chem. 21, 613 (1978)
- 12 LUND, H., BJERRUM, J.:
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 64, 210 (1931)
- 13 SCHÜRGER, G.:
Dissertation Erlangen 1982
- 14 PINNER, A.:
Die Iminoether und ihre Derivate
Verlag Oppenheim Berlin 1892
- 15 DR.A.WANDER AG.:
Neth.Appl. 6, 505,224 (C1 C 07 d), Oct 25, 1965
Swiss Appl. Apr. 24, 1964
ref. C.A. 64, 19638 h (1964)

- 16 FERM, R.J., RIEBSOMER, J.L.:
Chem.Reviews 54, 593 (1964)
- 17 GIULIANO, R., STEIN, M.L.:
Ann.Chim. (Rom), 48, 1284 - 92 (1958)
- 18 KOLLONITSCH, J., GABOR, V., FUCHS, O.:
Nature 175, 346 (1955)
- 19 FLEISCHMANN, P.:
Dissertation Erlangen 1981
- 20 SCHLEE, R.:
Dissertation Erlangen 1981
- 21 POMMER, H.:
Angew.Chem. 72, 811 (1960)
- 22 HOLZHEID, R.:
Dissertation Erlangen 1982
- 23 RUFF, J.:
Dissertation Erlangen 1979
- 24 MC ELVIAN, S.M., FOREMAN, J.L.:
J.Am.Chem.Soc. 62, 1435 - 38 (1940)

- 25 CADOGAN, J.I.G., CAMERON-WOOD, M., MACKIE, R.K.,
SEARLE, R.J.G.,:
J.Chem.Soc. (London) 1965, 4831 (1965)
- 26 BÜCHI, J., ZWICKY, H., AEBI, A.:
Arch.Pharm. 65, 762 (1960)
- 27 GAERTNER, R.:
J.Am.Chem.Soc. 73, 4402 (1951)
- 28 BLOOM, A., DAY, A.R.:
J.Org.Chem. 4, 14 - 19 (1939)
- 29 FICK, H., jetziger Familienname FRICKE:
Dissertation Erlangen 1971
- 30 SURMATIS, J.D., OFNER, A.:
J.Org.Chem. 28, 2735 (1963)
- 31 ACHER, R.:
Angew. Chem. 86, 209 (1974)
- 32 BRENGEL, E.:
Dissertation Erlangen 1982
- 33 BEDSON, P.PH.:
Ber.Deut.Chem.Ges. 14, 823 (1877)

- 34 DANN, O., CHAR, H., GRIESSMEIER, H.:
Liebigs Ann. Chem. 1982, 1836 -1869
- 35 CHAR, H.:
Dissertation Erlangen 1978
- 36 analog
BRENGEL, E.:
Dissertation Erlangen 1982
- 37 E. MERCK AG
Anfärbereagenzien für Dünnschicht und
Papierchromatographie, Darmstadt 1970
- 38 KOFLER, L., KOFLER, A., BRANDSTÄTTER, M.;
Thermo-Mikro-Methoden zur Kennzeichnung
organischer Stoffe und Stoffgemische,
Universitätsverlag Wagner GmbH,
Innsbruck 1954
- 39 Analog
Popov, J. J., Simonov, A. M., Zubenko, A. A.:
Khim. Geterotsikl. Soedin. 1976, (8), 1145

Lebenslauf

- 29.06.1953 Geboren in Untersteinach/Kulmbach als zweiter von zwei Söhnen des Fabrikanten Erich Zirbs und seiner Ehefrau Helene, geb. Schubert
- 1959-1963 Besuch der Volksschule Untersteinach
- 1963-1972 Besuch des Markgraf-Georg-Friedrich-Gymnasiums Kulmbach
- 23.06.1972 Abitur
- November 1972-Mai 1977 Studium der Chemie (Diplom) an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
- 01.04.1977 Eheschließung mit Claudia-Maria Kuner aus Freiburg i. Br.
- 03.05.1977 Diplom-Vorprüfung
- Mai 1977 - Februar 1979 Studium der Pharmazie an der Friedrich-Alexander Universität in Erlangen
- 20.05.1979-14.01.1980 Praktikum in der Franken-Apotheke, Erlangen
- ab 15.01.1980 Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft bei Prof. Dr. O. Dann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg
- 04.07.1980 Pharmazeutische Staatsprüfung in München
- 08.07.1980 Approbation als Apotheker
- 22.12.1980 Geburt der Tochter Barbara
- ab 01.01.1981 Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Kartstr. 30
Tel. 09131-26197